

## **TRABAJO PRÁCTICO N° 5**

### **METABOLISMO DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS. DEGRADACIÓN ÁCIDOS GRASOS SÍNTESIS DE CUERPOS CETÓNICOS**

#### **OBJETIVOS**

- ✚ Comprender los mecanismos del transporte de lípidos y la metabolización de las distintas lipoproteínas.
- ✚ Conocer el proceso de obtención de energía a partir de los ácidos grasos por beta oxidación.
- ✚ Realizar el balance energético de dicho proceso.
- ✚ Comprender los procesos de cetogénesis y cetólisis

#### **FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS**

Los lípidos, al igual que los hidratos de carbono, se hallan en estado dinámico de metabolismo ya que sufren constantemente cambios en las diversas células del cuerpo. Se estima que la reserva de triglicéridos se renueva cada dos o tres semanas. Los lípidos comprenden una amplia variedad de sustancias químicas insolubles en agua, tales como triglicéridos (TG), ácidos grasos, fosfolípidos, glucolípidos, colesterol, etc. Constituyen más del 10 % del peso corporal de un individuo adulto y aproximadamente el 40 % de las calorías de la alimentación diaria en países industrializados, aunque la ingesta diaria recomendada (IDR) es menor del 30%. Se pueden clasificar en dos tipos: lípidos de depósito y constitutivos de órganos y tejidos.

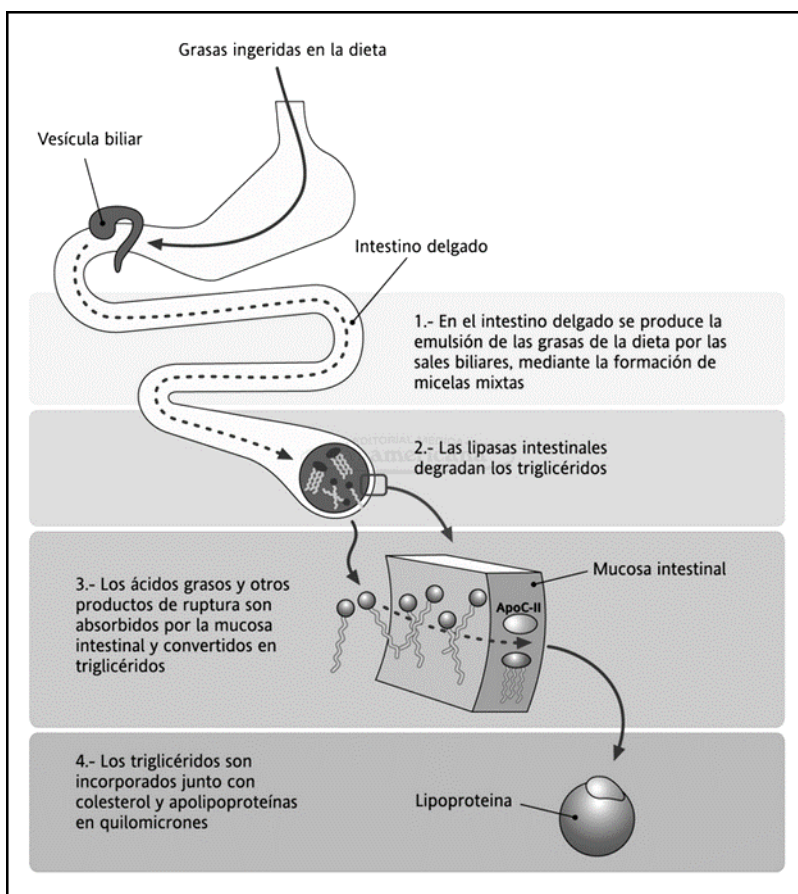
Las funciones principales que cumplen en el organismo son:

- Fuente de energía.
- Manto térmico, su presencia en el tejido subcutáneo aísla al cuerpo evitando la pérdida de calor.
- Estructura de las membranas celulares.
- Estructura de hormonas que definen los caracteres sexuales secundarios.
- Aportan ácidos grasos esenciales y vitaminas
- Son precursores de varios derivados lipídicos como por ejemplo las sales biliares, hormonas esteroideas, etc.

#### **DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN**

Las células obtienen ácidos grasos a partir de tres fuentes: grasas de la dieta, grasas almacenadas como gotas lipídicas en células de tejido adiposo y, grasas sintetizadas en hígado a partir del exceso de hidratos de carbono de la dieta.

Las grasas producen por oxidación 9 Kcal/g, el doble de energía respecto a los hidratos de carbono o las proteínas (4 Kcal/g). Los triglicéridos son el mayor componente energético en la dieta humana. Estos compuestos lipídicos de la dieta no pueden atravesar libremente las membranas celulares por consiguiente, deben ser hidrolizados por enzimas digestivas intestinales para que se produzca su asimilación. Al ser sustancias insolubles en agua, las grasas, el colesterol esterificado y otras sustancias, como las vitaminas liposolubles, deben emulsionarse en presencia de **ácidos biliares** y **sales biliares** aportados por la bilis. Estos compuestos actúan como detergentes transformando las grandes gotas lipídicas en numerosas gotitas de pequeño tamaño, formándose partículas cargadas denominadas **micelas**. Las micelas tienen una capa externa formada por sustancias hidrofílicas (fosfolípidos, colesterol libre y grupos cargados de los ácidos y de las sales biliares) y un centro hidrofóbico constituidos por las sustancias insolubles. De este modo se consigue solubilizar los lípidos y a su vez aumentar la superficie de contacto, facilitando la acción de las enzimas digestivas.



**Fig 5.1.** Digestión y absorción de los triglicéridos de la dieta. Feduchi, Blasco, Romero, Yáñez. "Bioquímica. Conceptos esenciales". 1º Edición.

La enzima que participa en la degradación de los triglicéridos o grasas neutras llega al duodeno a través del conducto pancreático: *lipasa pancreática*, que junto con un péptido unido a la micela denominado **colipasa**, hidroliza las uniones ésteres de los carbonos 1 y 3 liberando monoacilglicerol y dos moléculas de ácidos grasos. Sobre los fosfolípidos actúa la enzima *fosfolipasa A<sub>2</sub>* (enzima pancreática) liberando un ácido graso y un acil-lisofosfolípido. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por la enzima *colesterol esterasa* liberando colesterol libre y ácido graso.

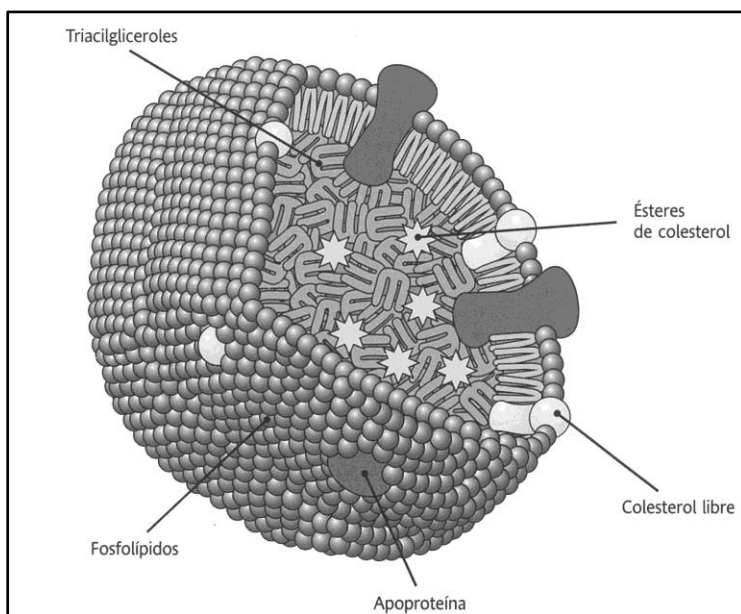
Los ácidos grasos de cadena corta (menores de 10 átomos de carbono) ingresan a la célula por transporte pasivo y en sangre se transportan unidos a albúmina.

Los ácidos grasos de más de 10 átomos de carbono, junto con los monoacilglicéridos y otras sustancias (vitaminas y colesterol) son absorbidos en las células del epitelio intestinal (enterocitos) por difusión pasiva. En el interior de los enterocitos se resintetizan los triglicéridos.

Una vez absorbidos en el epitelio intestinal, los lípidos son transportados a través de la linfa hacia la circulación general. Debido a que son insolubles en agua, para poder ser transportados en el plasma sanguíneo deben formar complejos lipoproteicos denominados “lipoproteínas”.

## **LIPOPROTEINAS**

Las lipoproteínas plasmáticas son grandes complejos formados por lípidos y proteínas específicas, denominándose a estas últimas **apoproteínas**. Poseen una estructura similar a las micelas antes mencionadas, con lípidos no polares (colesterol esterificado y triglicéridos) en un centro hidrofóbico rodeado por lípidos anfipáticos (fosfolípidos, colesterol libre). Sin embargo, a diferencia de éstas poseen las apoproteínas insertas en los lípidos anfipáticos que rodean el núcleo hidrofóbico.



**Fig 5. 2.** Estructura de una lipoproteína. Feduchi, Blasco, Romero, Yáñez. “Bioquímica. Conceptos esenciales”. 1º Edición.

Las lipoproteínas se clasifican en 5 tipos diferentes de acuerdo a su densidad, la cual depende a su vez de la proporción del contenido de lípidos y proteínas (Tabla 5.1).

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Lípidos principales	Apoproteínas principales
QM Quilomicrones	< 0,94	TG exógenos	B-48, A-1, IV
VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad	0,94 a 1,006	TG endógenos	B-100, E, C-I, CII, CIII
IDL Lipoproteínas de densidad intermedia	1,006 a 1,019	TG y CE	B-100, E
LDL Lipoproteínas de baja densidad	1,019 a 1,063	CE	B-100
HDL Lipoproteínas de alta densidad	1,063 a 1,21	FC y C	A-I, II; CII, D y E

**Tabla 5.1** Propiedades y composición de las Lipoproteínas plasmáticas.

Las apoproteínas que forman parte de las distintas lipoproteínas cumplen diferentes funciones:

- a) **Activan enzimas** claves del metabolismo de las lipoproteínas: Apo C-II cuando están unidas a QM o a VLDL activan la enzima *lipoprotein lipasa* (LPL), la Apo A-I presente en HDL activa la enzima *lecitin colesterol acil transferasa* (LCAT).
- b) **Poseen receptores específicos** en la superficie celular que les permite unirse e ingresar a la célula: Apo E posee receptores en hígado y se encuentra en QM, VLDL, IDL y HDL; Apo B-100 presente en LDL, posee receptores en hepatocitos y en células de tejidos extrahepáticos.
- c) Solamente son **estructurales** como por ejemplo la Apo B-48 que se encuentra en los quilomicrones.

## METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

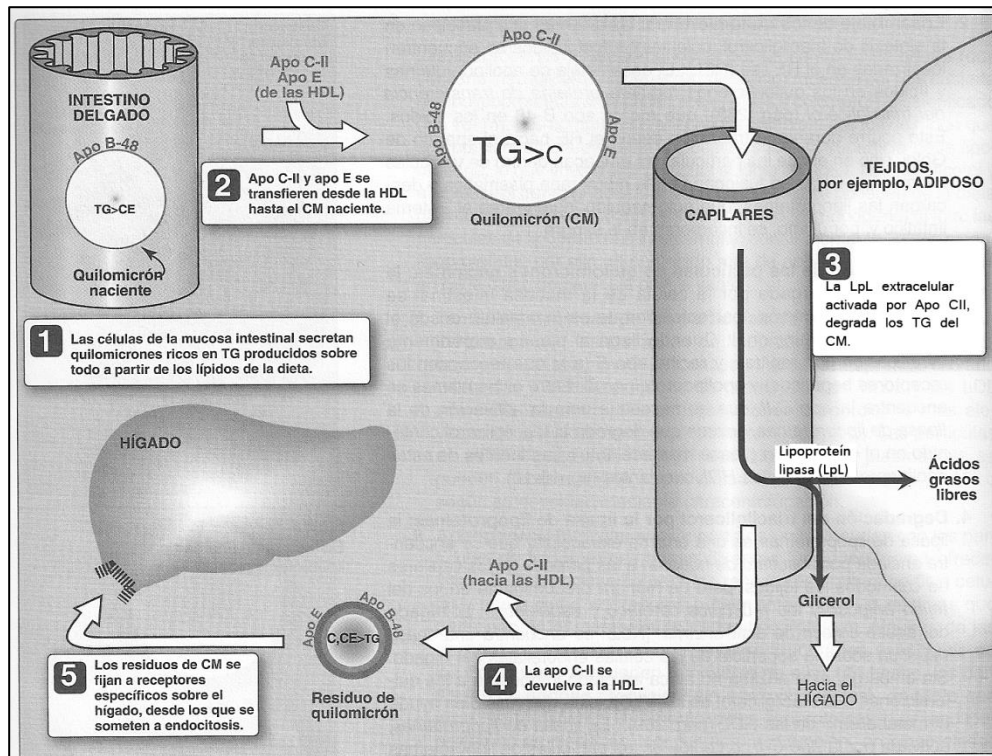
Durante el metabolismo de las lipoproteínas se produce un intercambio de apoproteínas presentes en HDL con otras lipoproteínas, principalmente VLDL y quilomicrones. Es importante destacar las funciones de tres enzimas que actúan durante el metabolismo de las mismas:

- **Lipoproteína lipasa (LPL)**: esta enzima se encuentra en el endotelio de capilares sanguíneos. Es activada por Apo CII y cataliza la reacción de hidrólisis de los triglicéridos que se encuentran en las VLDL y en QM.
- **Lipasa hepática (LH)**: se encuentra en los hepatocitos y **no** es activada por Apo CII. Participa en el metabolismo de remanente de QM y de HDL.
- **Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT)**: forma parte de las HDL y tiene como función esterificar el carbono 3 del colesterol, utilizando como sustrato el fosfatidilcolina. Esta enzima es activada por Apo AI.

## Quilomicrones (QM o CM)

Los quilomicrones se sintetizan, después de una comida en las células del intestino delgado. Contienen un 85% de **triglicéridos exógenos** y su presencia le da aspecto lechoso al suero. La principal apoproteína que forma parte de los quilomicrones es la **Apo B 48**. Una vez sintetizados pasan a la linfa y luego a la circulación general, desde donde se distribuyen a los tejidos extrahepáticos (tejido adiposo, músculo, entre otros). En sangre reciben, desde las HDL, Apo E y Apo CII y en el endotelio de los capilares que rodean a los tejidos extrahepáticos, los TG son hidrolizados por la *lipoproteinlipasa* (**LPL**) liberándose ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos son utilizados en el músculo para obtener

energía o en el tejido adiposo para re-sintetizar TG para depósito. El remanente de la partícula de los quilomicrones ingresa al hepatocito por unión de la **Apo E** a su receptor en el hígado, donde es degradada.



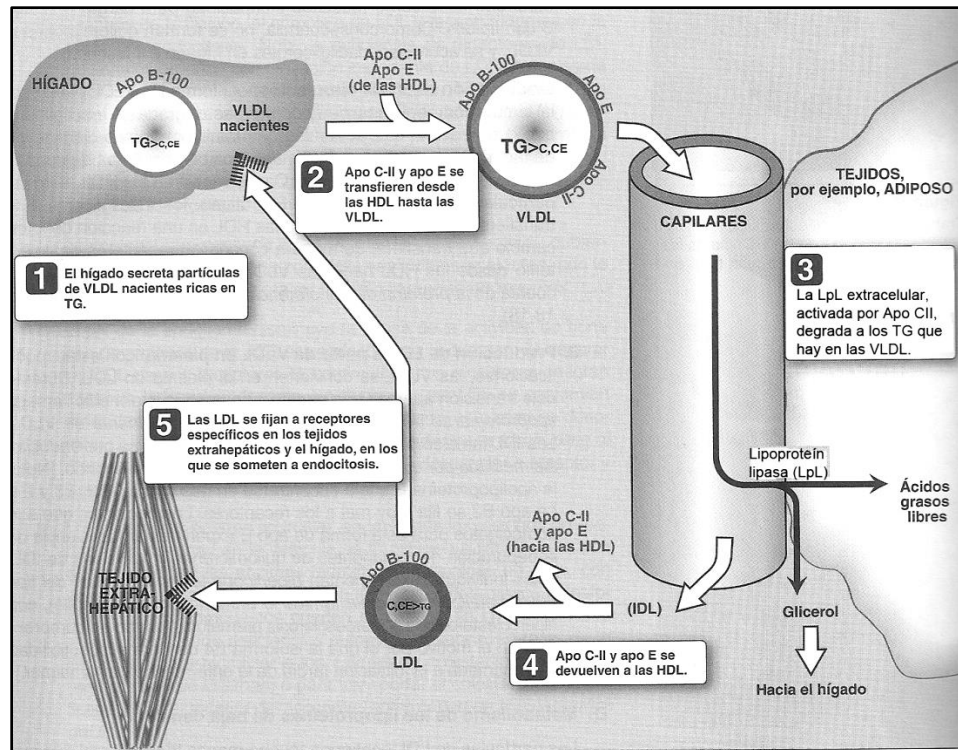
**Fig 5.3.** Esquema del metabolismo de quilomicrones. Champe, Harvey, Ferrier. "Bioquímica", 3º Edición.

## VLDL

Las VLDL son sintetizadas en el hígado. Su principal apoproteína es la **Apo B<sub>100</sub>**, y contienen un 50 % de **triglicéridos endógenos**. Estos TG son sintetizados a nivel hepático, utilizando ácidos grasos formados en dicho órgano o que llegan desde la circulación. En sangre reciben desde las HDL, la Apo E y Apo CII. Al igual que los quilomicrones, en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos los TG son hidrolizados por la **LpL**. Los cambios sufridos por las VLDL las convierten en **IDL** (lipoproteínas de densidad intermedia). Las IDL se enriquecen con colesterol esterificado proveniente de las HDL circulantes. Una fracción de las IDL puede ser captada por el hígado en un proceso de endocitosis mediada por receptor a través de Apo E, otra fracción sufre la acción de la *lipasa hepática* y se convierte en una partícula rica en colesterol, las LDL (Fig. 5.4).

## LDL

Estas partículas ricas en **colesterol esterificado**, son captadas en los tejidos extrahepáticos por procesos de endocitosis mediada por receptores específicos para **Apo B<sub>100</sub>** (que es la principal apoproteína que poseen las LDL). Estos receptores son regulables y saturables. Hormonas como insulina regulan su síntesis y el número de receptores en membrana dependen de las necesidades celulares de colesterol. Su función primaria es brindar colesterol a los tejidos periféricos. Una vez englobadas por las células, son hidrolizadas y el colesterol es utilizado para la construcción de membranas y síntesis de hormonas. El exceso puede ser almacenado por la célula como colesterol esterificado por acción de la enzima celular *acil-CoA colesterol acil transferasa* (ACAT).



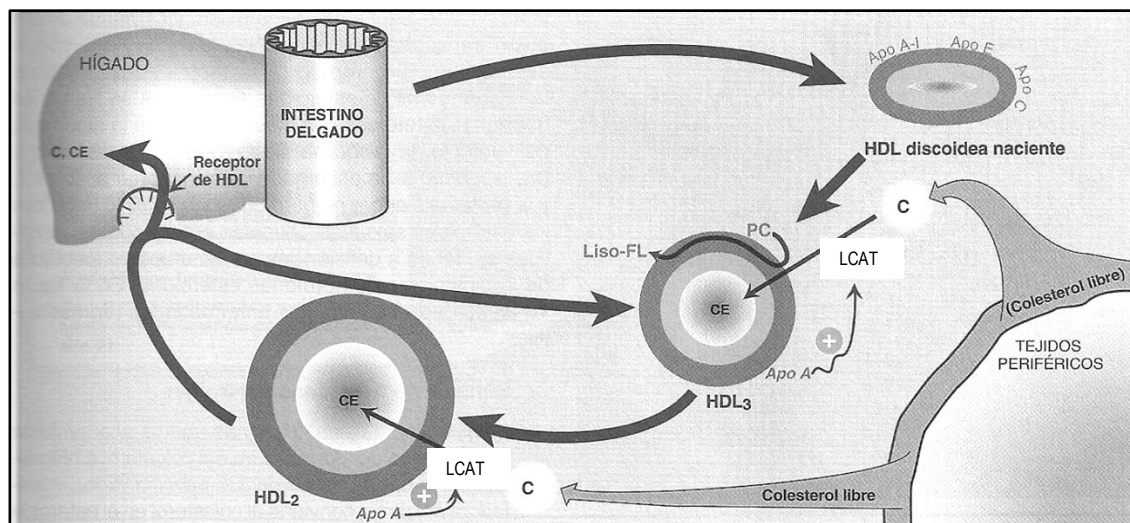
**Fig 5.4.** Esquema del metabolismo de VLDL e IDL/LDL. Champe, Harvey, Ferrier. “Bioquímica”, 3° Edición.

**Ateroesclerosis, LDL y riesgo aterogénico:** niveles elevados de LDL y con ellos de colesterol, incrementan la tendencia a la producción de placas ateromatosas o “ateromas” en el endotelio de los vasos sanguíneos. Estas placas están compuestas por acúmulo de colesterol, restos celulares, células musculares lisas y fibras de tejido conjuntivo, que disminuyen la luz y elasticidad del vaso. Sobre estas placas se pueden formar coágulos que pueden obstruir totalmente la arteria y pueden llevar a infarto

de miocardio o accidentes cerebro vasculares (ACV). La formación de ateromas refleja un aumento en la producción de LDL y/o una disminución de receptores para LDL (receptores para Apo B100) lo que disminuye la capacidad para captar esta lipoproteína por las células. Es por esto que se considera a las LDL un **factor de riesgo aterogénico**. Diferentes condiciones contribuyen al desarrollo de ateromas, entre ellas: hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, hábito de fumar, estrés, dieta rica en grasas animales, obesidad y sedentarismo.

## HDL

Se sintetizan en el hígado y en menor grado en el intestino. Son ricas en **colesterol** y **fosfolípidos**. Captan los excedentes de colesterol de los tejidos, este colesterol libre es esterificado por acción de la LCAT (*lecitina colesterol acil-transferasa*), con un ácido graso proveniente de fosfatidilcolina. Estos ésteres de colesterol incorporados por las HDL pueden ser transferidos a las IDL y quilomicrones remanentes, los que posteriormente son captados por receptores hepáticos y retirados de circulación. Todo el proceso es denominado “transporte inverso del colesterol”. Existe una relación inversa entre el nivel de HDL y la aterosclerosis. A mayor nivel de HDL el riesgo de padecer accidentes vasculares es menor, por ello se las considera como un **factor de protección** frente al riesgo aterogénico. En el hígado el colesterol sirve como precursor para la síntesis de ácidos biliares, los cuales se secretan con la bilis hacia el intestino, actuando allí como emulsionante de grasas.



**Fig 5.5.** Esquema del metabolismo de HDL. PC: fosfatidilcolina; Liso-FL: lisofosfatidilcolina; LCAT: lecitina colesterol acil-transferasa; CE: colesterol esterificado. C: colesterol. Champe, Harvey, Ferrier. “Bioquímica”, 3° Edición.



En la siguiente tabla se muestra un resumen de la función de las lipoproteínas.

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
ORIGEN	Intestino	Higado (e Intestino)	Circulación (VLDL) e Higado	Circulación (VLDL) e Higado	Higado (e Intestino)
FUNCIÓN	Transportan la grasa (TG exógenos) del alimento desde el intestino a los tejidos periféricos	Transportan los TG sintetizados en el hígado (TG endógenos) a los tejidos periféricos	Proceden de las VLDL. Tras la hidrólisis de los TG endógenos en los capilares son captados por el hígado. Precursores de las LDL	Son la principal forma de transporte del colesterol a los tejidos	Eliminan el exceso de colesterol de los tejidos y lo devuelven al hígado para su metabolismo o excreción

**Tabla 5.2** Función y origen de las lipoproteínas plasmáticas. Feduchi, Blasco, Romero, Yáñez. “Bioquímica. Conceptos esenciales”. 1º Edición.

## DEGRADACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

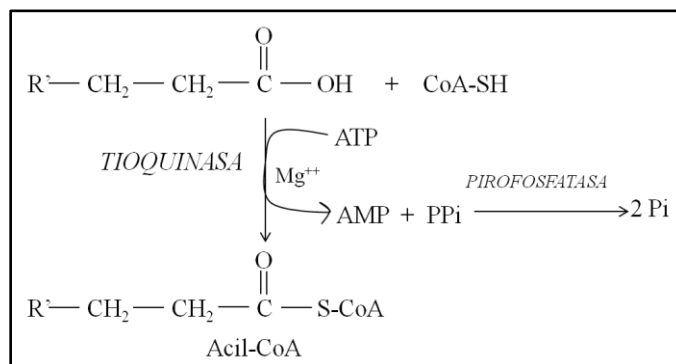
En los mamíferos, el principal sitio de acumulación de triglicéridos es el citoplasma de las **células adiposas** (adipocitos). El primer paso en la utilización de las grasas como fuente de energía es la hidrólisis de los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos por acción de lipasas reguladas por hormonas (*lipasa hormona sensible*). Los productos de hidrólisis se liberan hacia la circulación sanguínea, donde los ácidos grasos son transportados unidos a la proteína plasmática albúmina



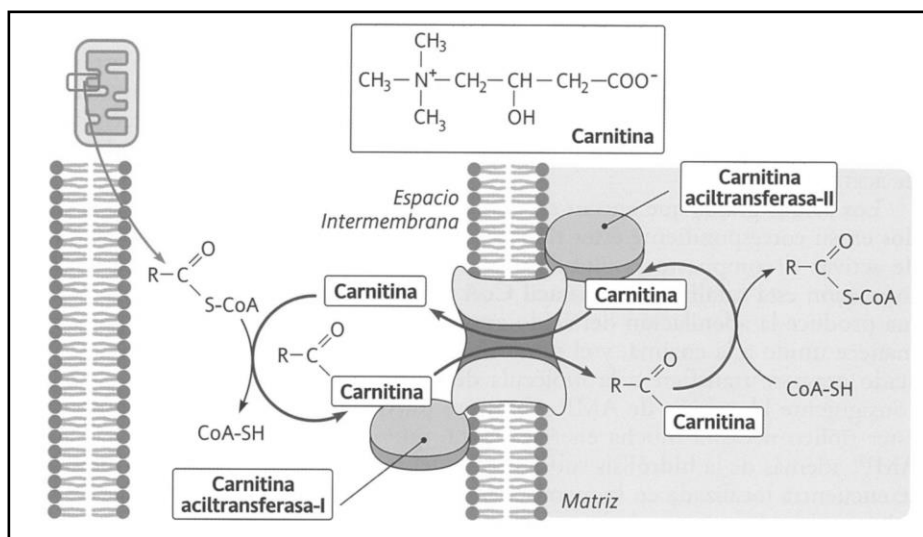
La lipólisis catalizada por esta enzima es estimulada por glucagón, adrenalina y otras hormonas, a través del AMPc. La insulina es una hormona lipogénica, es decir que favorece la síntesis de ácidos grasos, por consiguiente es anti-lipolítica.

Los ácidos grasos provenientes de la degradación de triglicéridos por la lipasa hormona sensible pasan a circulación unidos a albúmina.

Los ácidos grasos libres que ingresan al citosol de las células de tejidos hepático y extrahepáticos son degradados en las **mitocondrias** por eliminación secuencial, a partir del extremo carboxílico, de unidades de dos carbonos (Acetil-CoA). Este proceso de degradación es conocido como “ $\beta$ -oxidación”. Para el transporte de los ácidos grasos desde el citosol a la matriz mitocondrial, previamente se activan con coenzima A por acción de la enzima *tioquinasa*, formándose Acil-CoA, consumiéndose en la reacción 2 uniones ricas en energía.



El Acil-CoA formado se conjuga con un compuesto aminado denominado “**carnitina**”, de esta forma se transporta a través de la membrana mitocondrial interna a la matriz mitocondrial. Allí se une nuevamente a la Coenzima A, formándose Acil-CoA, disponible para el proceso de  $\beta$ -oxidación. El sistema de transporte comprende dos enzimas: *carnitina acil transferasa I* y *II* el un contratransportador carnitina/acilcarnitina. La carnitina en nuestro organismo se sintetiza en hígado y riñón a partir de lisina, un aminoácido esencial. En el proceso de biosíntesis interviene el hierro y las vitaminas C, niacina y piridoxina. Mediante la siguiente representación podemos esquematizar dicho sistema de transporte:



**Fig 5.6.** Representación esquemática del transporte de ácidos grasos hacia la matriz mitocondrial mediado por L-carnitina. Feduchi, Blasco, Romero, Yáñez, “Bioquímica. Conceptos esenciales”, 1º Edición.

La regulación de la vía de  $\beta$ -oxidación se ejerce a través de malonil-CoA (un precursor de la biosíntesis) que inhibe la *carnitina-acil-transferasa I*, impidiendo de este modo la entrada de grupos acilos (ácidos grasos a la mitocondria).

## OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS SATURADOS

Las moléculas de acil-CoA dentro de la matriz mitocondrial sufren  $\beta$ -oxidación, una secuencia cíclica de cuatro reacciones: oxidación, hidratación, oxidación y ruptura de la cadena con liberación de acetil-CoA.

**1-Primera oxidación:** el acil-coenzima A sufre pérdida de dos hidrógenos de los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  (2 y 3), esta deshidrogenación es catalizada por *acil-CoA deshidrogenasa*, enzima que utiliza FAD como aceptor de equivalentes de reducción.

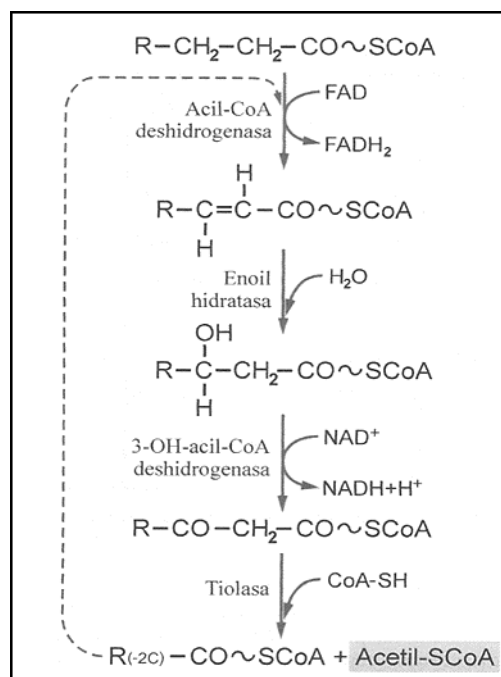
**2-Hidratación:** esta reacción es catalizada por la enzima *enol hidratasa*, la cual adiciona  $H^+$  y  $OH^-$  de una molécula de agua para saturar el doble enlace formado en la 1ª reacción.

**3-Segunda oxidación:** El  $\beta$ -hidroxiacil-CoA (producido en la reacción de hidratación) se deshidrogena en el carbono  $\beta$  en una reacción catalizada por una deshidrogenasa nicotinamídica la  *$\beta$ -hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa*, siendo el aceptor de hidrógenos el  $NAD^+$ .

**4-Ruptura de la cadena y liberación de acetil-CoA:** El  $\beta$ -ceto-acil-CoA, producto de la reacción de deshidrogenación, es escindido a nivel de la unión entre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  por acción de la enzima *tiolasa*. Esta reacción requiere otra molécula de coenzima A.

Los productos formados son **acetil-CoA** y **un acil-CoA de dos carbonos menos que el inicial**.

El ciclo de oxidación se repite sobre el acil-CoA hasta degradarlo completamente a acetatos activos. Los acetil-CoA generados en la degradación oxidativa de ácidos grasos ingresan al ciclo del ácido cítrico para su oxidación final a  $CO_2$  y  $H_2O$ .



**Fig 5.7.** Etapas de la  $\beta$ -oxidación de un ácido graso. Blanco, A. “Química Biológica”. 8ª Edición.

### Balance energético

Durante un ciclo de  $\beta$ -oxidación hay dos etapas en las cuales se transfieren hidrógenos, a partir de  $\text{FADH}_2$  y  $\text{NADH}$  a la cadena respiratoria, por lo que el rendimiento total es de 5 moléculas de ATP por ciclo. En cada etapa se libera una molécula de acetil-CoA que se incorpora al ciclo de Krebs para producir 12 ATP. Por ejemplo, en la degradación del Ácido Palmítico (16 C) se generan 8 moléculas de acetil-CoA que sintetizan **96 ATP**. El número de ciclos de oxidación es 7, si en cada uno se producen 5 ATP, el número total será de **35 ATP**. El total de ATP sintetizados en la oxidación del ácido palmítico es de 131 ATP, el balance total luego de restar las dos uniones ricas en energía utilizadas para activar el ácido graso en el citosol es de **129 ATP**.

### Oxidación de Ácidos Grasos de número impar de átomos de carbono

Los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono que son escasos, pero frecuentes en organismos marinos y plantas, también se pueden oxidar en el ciclo de Krebs. En el ciclo de  $\beta$ -oxidación se separan secuencialmente restos de acetil CoA hasta que se llega a **propionil- CoA** (compuesto de 3 C), el cual se transforma en succinil-CoA a través de dos reacciones, una de las cuales implica una enzima carboxilasa que requiere biotina. El **succinil-CoA** se incorpora al ciclo de Krebs.

Como el **acetil-CoA** no puede ser utilizado para la síntesis de glucosa, podemos afirmar que ácidos grasos de número par de átomos de carbono no son glucogénicos ya que por oxidación se

produce acetil-CoA. Sin embargo, se consideran glucogénicos los ácidos grasos de número impar de átomos de C que al oxidarse forman succinil-CoA, un compuesto que puede ingresar a la vía de gluconeogénesis.

## CETOGENESIS (SÍNTESIS DE CUERPOS CETÓNICOS)

La formación de cuerpos cetónicos es una vía alternativa catabólica para degradar los restos acetilos provenientes de la degradación de los ácidos grasos. Los cuerpos cetónicos son: Acetoacetato, D-3-hidroxibutirato y Acetona. Se originan principalmente en el hígado y son generados continuamente en bajas cantidades. En circunstancias tales como el ayuno prolongado, diabetes mal controlada, dieta excesiva en grasas, se producen en cantidades significativas debido al aumento acetil-CoA que ingresa al Ciclo de Krebs. El Acetil CoA que ingresa al ciclo no es oxidada debido a la insuficiente provisión de oxalacetato y se desvía hacia la formación de cuerpos cetónicos.

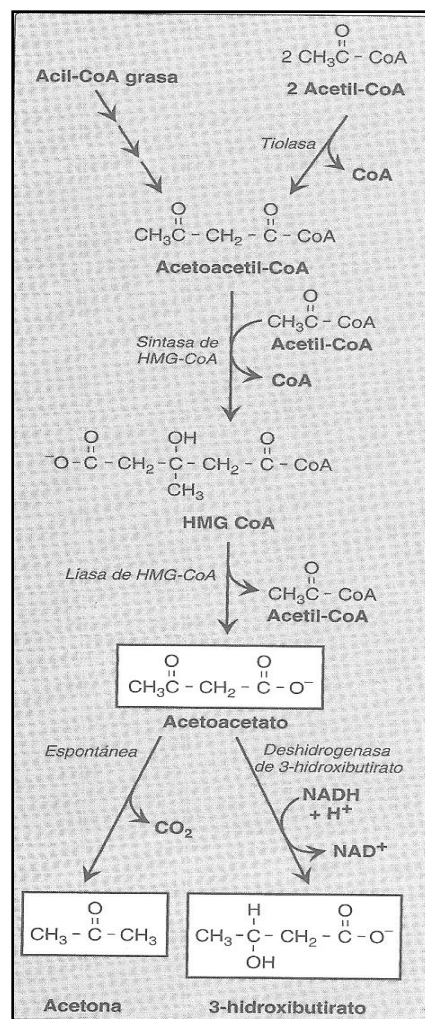
El proceso de cetogénesis se realiza en **mitocondrias** de hígado a partir de acetil-CoA. El proceso comprende varias etapas:

**1-Formación de acetoacetyl-CoA.** Dos moléculas de acetil-CoA se unen, en reacción catalizada por la *tiolasa* para formar acetoacetyl-CoA.

**2-Formación de 3-OH-3-metilglutarilCoA.** El acetoacetyl-CoA reacciona con acetil-CoA para dar 3-OH-3-metilglutaril-CoA (HMGCoA), que es también intermediario en la biosíntesis de colesterol. Cataliza esta etapa la *3-OH-metilglutaril-CoA-sintasa*.

**3-Formación de acetoacetato.** El 3-OH-metilglutaril-CoA se escinde en acetoacetato y acetil-CoA, reacción catalizada por *3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa*. Esta es la principal vía en la que se forma la mayor parte del acetoacetato en el hígado.

**Fig 5.8.** Esquema de reacciones involucradas en la cetogénesis. Champe. "Bioquímica", 3° Edición.



El acetoacetato se puede reducir para formar 3-hidroxi-butarato, con NADH como dador de hidrógenos. También se puede descarboxilar de manera espontánea en sangre para formar acetona, compuesto volátil no biológicamente metabolizado que se puede eliminar con el aliento.

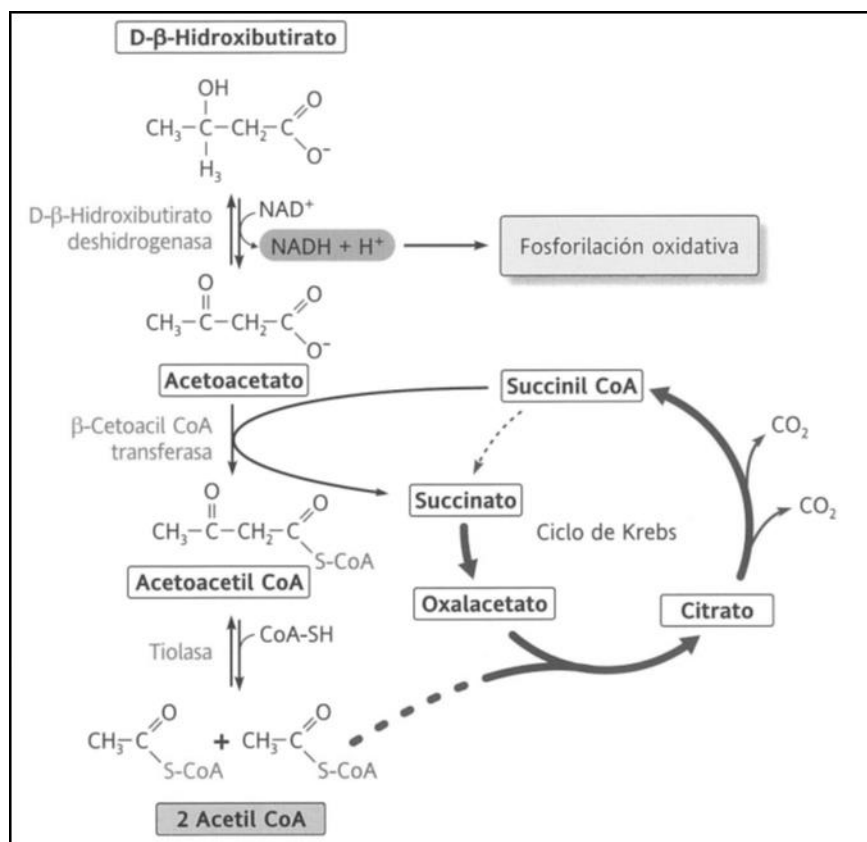
## UTILIZACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos son transportados por el torrente sanguíneo a varios tejidos, principalmente corazón, músculo y cerebro, donde se oxidan en la mitocondria dando acetil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs. Los cuerpos cetónicos constituyen una importante fuente de energía para estos tejidos. De hecho, el corazón emplea preferentemente cuerpos cetónicos como combustible, antes que la glucosa. El hígado aún siendo el lugar de síntesis, no puede usar los cuerpos cetónicos porque carece de la *succinil-3-cetoacil-CoA transferasa* o *tioforasa*. Los glóbulos rojos tampoco pueden metabolizar los cuerpos cetónicos debido a que no tienen mitocondrias.

## CETÓLISIS

La síntesis de cuerpos cetónicos por el hígado es de interés durante situaciones de ayuno prolongado, en las cuales pueden ser utilizados como fuente de energía por los tejidos periféricos. El 3-OH-butarato es oxidado a acetoacetato, por acción de la *3-OH-butarato deshidrogenasa*, generando NADH. El acetoacetato luego es transformado en acetoacetyl-CoA, siendo el dador de Coenzima A el succinil-CoA y la enzima involucrada la *tioforasa*. Si bien esta última reacción es reversible, el acetoacetyl-CoA es rápidamente removido por conversión en dos moléculas de acetil-CoA que ingresan al Ciclo de Krebs.

Los tejidos extrahepáticos, incluidos músculo, riñón y corazón oxidan eficientemente acetoacetato y 3-OH-butarato de la manera descripta. El cerebro luego de un ayuno prolongado también puede utilizar cuerpos cetónicos, debido a que un aumento de la cetonemia estimula la expresión de la *tioforasa*. El hígado, a pesar de tener la capacidad de sintetizar cuerpos cetónicos no puede utilizarlos con fines energéticos, debido a que carece de la enzima *tioforasa*.



**Fig. 5.9.** Utilización del 3-OH-butirato y del acetoacetato como fuente de energía. Feduchi, Blasco, Romero, Yáñez. "Bioquímica. Conceptos esenciales". 1º Edición.

## BIBLIOGRAFÍA

- BLANCO, A., "Química Biológica", Ed. El Ateneo, 8º Edición, 2006. Reimpresión año 2007
- FEDUCHI, E, BLASCO I, ROMERO, C , YÁÑEZ, E. Bioquímica. Conceptos esenciales, Editorial Panamericana, 1º Edición, 2010. Reimpresión año 2011.
- LEHNINGER, A.L., NELSON, D., COX, M., "Principios de Bioquímica", Editorial Omega, S.A., 4º Edición, 2006. Reimpresión año 2008.
- CHAMPE, HARVEY, FERRIER, "Bioquímica", Editorial Mac Graw- Hill Interamericana, 3º Edición. 2006.
- MURRAY, RK, BENDER, DA, BOTHAM, KM, KENNELLY, PJ, RODWELL, VW, WEIL, PA, "Harper. Bioquímica ilustrada", Editorial Mac Graw-Hill, 29º Edición, 2012.

## PROBLEMAS DE APLICACIÓN

### DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN. LIPOPROTEÍNAS

1. Concorre a su consultorio un paciente al cual le fue diagnosticado un cuadro de hipertrigliceridemia asociada a aumento de quilomicrones, a pesar de respetar el ayuno, según lo informado por el laboratorio de análisis clínicos.

a) ¿Qué tipo de dieta aconsejaría?

d) ¿Podría suplementarse la dieta con triglicéridos de cadena media? ¿Por qué?

2. La totalidad de los lípidos del plasma se encuentran asociados en complejos lipoproteicos llamados lipoproteínas. Existen cinco clases de lipoproteínas que difieren entre sí en su composición lipídica, proteica, tamaño, densidad y función. Relacionar los ítems de la columna de la izquierda con los correspondientes en la columna derecha:

a-Quilomicrones	1) Transportan triglicéridos exógenos
	2) Es considerada un factor aterogénico
b-VLDL	3) Captan los excedentes de colesterol de los tejidos
	4) Son ricas en colesterol y fosfolípidos
c-IDL	5) Son producto del metabolismo de las VLDL
	6) Transporta los triglicéridos sintetizados a nivel hepático
d-LDL	7) Son partículas ricas en colesterol esterificado
	8) Son las lipoproteínas de mayor tamaño
e-HDL	9) Aporta colesterol a los tejidos periféricos.

3. El metabolismo de las lipoproteínas involucra una serie de enzimas y de apolipoproteínas que cumplen distintos roles.

a) En el caso de deficiencia de apo CII, ¿qué lipoproteínas presentarán alteración de su metabolismo y cómo se reflejará en los parámetros lipídicos séricos?

b) ¿Qué lipoproteínas estarán alteradas si la síntesis de Apo B<sub>100</sub> es deficiente?

c) La Apo E se relaciona con las HDL y es importante en el metabolismo de Quilomicrones y de VLDL. Explique su función.



## DEGRADACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

4. En una preparación mitocondrial que lleva a cabo la oxidación de los ácidos grasos en presencia de la CoA, O<sub>2</sub>, ADP y Pi: a) ¿Cuántas moléculas de ATP se producirán por un fragmento de dos carbonos convertido a CO<sub>2</sub>? Considere la β-oxidación. b) ¿Cuál será este número si se agrega amital a la preparación?
5. Considerando el catabolismo de glucosa (6 carbonos) y el de un ácido graso de 6 carbonos hasta CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Calcule el número de ATP generados en cada caso y haga un comentario sobre el resultado.
6. a- ¿Cuántas veces se debe repetir la secuencia de oxidación de Ácidos Grasos para oxidar el Ácido esteárico ( 18 C ) completamente hasta Acetil-CoA y cuántos ATP se generan teniendo en cuenta la activación?  
b- Calcule el rendimiento de ATP para el mismo ácido cuando es oxidado completamente hasta CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O.

## CUERPOS CETÓNICOS

7. Suponga que tuviera que subsistir con una dieta consistente en grasa de ballena y de foca, sin prácticamente ningún aporte de glúcidos.  
a) ¿Cuál sería el efecto de la privación de glúcidos sobre la utilización de grasas para la obtención de energía?  
b) Si la dieta no contuviera glúcidos en absoluto, ¿sería mejor consumir ácidos grasos de cadena par o impar? Explíquelo.
8. Un paciente con señales de desnutrición severa presenta cuerpos cetónicos en orina.  
a) ¿A qué se debe este resultado, qué condiciones permiten la formación de los mismos? ¿Cuál es la relación con el ciclo de Krebs?  
b) ¿Qué sustancias químicas son estos cuerpos cetónicos? (nómbrelos e indique sus características ácido/base)  
c) ¿Dónde se sintetizan los cuerpos cetónicos, a partir de qué sustancias precursoras?  
d) ¿Qué tejidos los utilizan? ¿Qué ocurre con el hígado?

## PROBLEMAS PROPUESTOS

1. ¿Cuáles son los principales ácidos grasos esenciales y por qué son considerados como tales?

2. Lipoproteínas. Completar el siguiente cuadro:

<b>Lipoproteína</b>	<b>Lípidos principales</b>	<b>Función</b>	<b>Apoproteínas principales</b>
<b>QM</b>			
<b>VLDL</b>			
<b>IDL</b>			
<b>LDL</b>			
<b>HDL</b>			

3. ¿Qué significa el término “aterogénico” y qué lipoproteína favorece el desarrollo de los ateromas?

4. ¿Cuál es la lipoproteína considerada como factor de protección de las enfermedades cardíacas?

5. ¿En qué lugar de la célula ocurre la degradación de ácidos grasos?

6. Previo a iniciarse la beta oxidación, el ácido graso debe ser transportado desde el citosol a la matriz mitocondrial. Esquematice este proceso.